

Suriclone の中枢作用

鳥取大学医学部薬理学教室 (主任 君島健次郎教授)

田 辺 恭 子・木 下 ゆか子・徳 吉 公 司・祝 部 大 輔
小 林 龍 雄・赤 松 由美子・君 島 健次郎

Effects of suriclone, a new tranquilizer, on the central nervous system

Kyoko TANABE, Yukako KINOSHITA, Kooji TOKUYOSHI,
Daisuke HOURI, Tatsuo KOBAYASHI, Yumiko AKAMATSU
and Kenjiro KIMISHIMA

*Department of Pharmacology, Tottori University
School of Medicine, Yonago, Japan*

ABSTRACT

The effects of suriclone, chemically unrelated to benzodiazepines, on the central nervous system were analyzed in mice, rats and rabbits. Moreover, the tolerance-producing liability and combined effects of suriclone with other central acting drugs were tested.

Suriclone showed slight inhibitory effects on spontaneous motor activities, maximal electroshock convulsion, drug-induced convulsion and staircase test.

Following oral administration of suriclone to rabbits with chronically implanted electrodes, electroencephalographic properties in spontaneous EEG such as slow waves with high amplitudes in the neocortex were evident slightly. The arousal responses by the stimulation of the midbrain reticular formation, seizure discharges induced by stimulation of the dorsal hippocampus and the recruiting responses induced by stimulation of the diffuse thalamic projecting system were not influenced.

In the tolerance-producing liability test where motor activities and pentetrazol-induced convulsions were used as indices of tolerance for suriclone, any sign of produced tolerance was not noticed even by repeated administration of suriclone up to 30 days.

The actions of several central acting drugs have been studied in the presence of suriclone. Suriclone did not affect hypothermia induced by aspirin, analgesic action of pentazocine, vasopressor action of ethylphenylephrine and behavioral actions of chlorpromazine, but potentiated anti-convulsive effects of phenytoin and imipramine.

Based on the results obtained, the central nervous actions, tolerance-producing liability and interactions of suriclone were discussed.

(Accepted on May 31, 1984)

chlordiazepoxide, diazepam, nitrazepam, bromazepam, clonazepam など一連の benzodiazepine 化合物は抗不安薬, sleep inducer あるいは抗けいれん薬として現在臨床で広く使用されているが, 近年これら benzodiazepine 化合物とは全く化学構造を異にし, しかも benzodiazepines と類似の薬理作用を持つ新しい cyclopyrrolone 誘導体である zopiclone (R.P. 27267) が開発され, その薬理作用 (Bardone ら, 1978; Julou, 1981; 田辺ら, 1983) が注目されると共に sleep inducer としての臨床応用が期待されている。

この zopiclone に続いて同族の化合物である 6-(7-chloro-1, 8-naphthyridin-2-yl)-7-[(1-methyl-4-piperazinyl) carbonyloxy]-7-oxo-2, 3, 6, 7-tetrahydro-5H-1, 4-dithiino [2, 3-c] pyrrol (suriclone, R.P. 31,264) が開発され (図 1), 本薬も zopiclone と同様 benzodiazepine 類

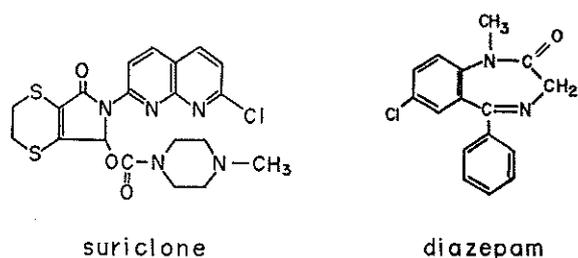


図 1. 化学構造式

似の薬理作用を持つといわれており, 抗不安薬としての臨床検討が行なわれつつあるが (Lapierre ら, 1983), 今回われわれは本薬入手の機会を得たので, その中枢薬理作用, とくに抗けいれん作用, 脳波作用および他の中枢作用薬との相互作用などについて検討を加えた。

なお対照薬は主として diazepam を用いたが, 一部の試験では nitrazepam も使用した。

実験方法

実験動物:

体重 20-30 g の dd 系雄性マウス, 100~300 g の Wistar 系雄性ラットおよび 2.2-3.5 kg の成熟ウサギを原則として無麻酔のまま使用した。

自発運動量測定法:

感応コイルの共鳴回路を利用した自発運動量記録装置 (Animex activity meter, Farad Electronics,

Sweden) を用い, 1群6匹のマウスあるいは1群2匹のラットを長方形のプラスチック製ケージに入れ, 自発運動量を経時的にカウントさせた。

各種けいれん法:

最大電撃けいれん法と薬物けいれん法を用いて検討した。

すなわち最大電撃けいれん法では Woodbury & Davenport (1952) の装置と角膜電極によりマウスの頭部に 50 mA, 0.2 秒の通電を行なった。

また薬物けいれん法ではマウスを用い, 最大作用時 (内服群は 90~120 分, 腹腔内投与群では 60 分後) に pentetrazol 95 mg/kg, bemegride 38 mg/kg, bicuculline 2.5 mg/kg などそれぞれの薬物の 100% けいれん発現量を皮下注射して起こるけいれんに対する薬物の影響を調べた。

脳波記録法:

成熟ウサギを無麻酔のまま脳研式脳定位固定装置に固定し, 直径 0.25 mm の絶縁ステンレス線を 2 本より合わせた双極電極を Gangloff & Monnier (1957) (皮質) および Sawyer ら (1954) (皮質下) の map を基準として, 皮質 3 カ所 (前頭部, 頭頂部, 後頭部) および皮質下 4 カ所 (視床正中核, 視床下部, 中脳網様体, 背側海馬) に植込み, 手術後約 1 週間たち全身状態の回復するのを待って実験に供した。

脳内各部の電気活動はこれらの電極よりペン書き 8 誘導脳波計に導き, 毎秒 1.5 cm の速度で記録した。また皮質下の各部位の刺激には矩形波刺激を用いたが, その parameter はそれぞれの項で記す。

階段試験 (staircase test):

6~8 週令の雄性ラットを用いた。階段試験の装置は図 2 に示すごとく, 木製の幅 20 cm, 奥行き 95 cm,

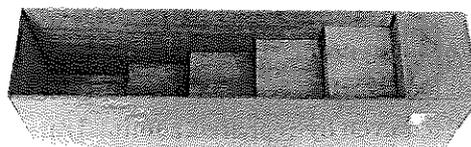


図 2. 階段試験 (staircase test) の装置

高さ 30 cm の天井のない長方体の中に階段を 5 段に組立てた (1 段の高さ 6 cm, 幅 20 cm, 奥行き 15 cm)。ラットを一番下の床に階段を背にして静かに置き, その後 3 分間の立上り回数 (平均 10.5 回) と階段を昇る回数 (平均 5.5 回) を記録した。

耐性実験:

1 群 10~15 匹の 5 週令の幼若雄性ラットを用い、30 日間の薬物反覆経口投与による体重変化と、10 日目、20 日目、30 日目および投薬中止後 10 日目 (通算 40 日目) における Animex による自発運動量への影響および抗けいれん作用に対する効果を調べた。反覆投与の薬用量はそれぞれのラットの pentetrazol けいれんに対する抗けいれん作用の ED 50 の 2 倍量とした。また抗けいれん作用の変化は pentetrazol 70 mg/kg 皮下注射によるけいれんの発現状態を調べた。

相互作用の検討:

中枢神経作用薬である pentobarbital, phenobarbital, chlorpromazine, imipramine, phenytoin, pentazocine, aspirin, α -methyl DOPA, ethylphenylephrine などとの相互作用についてウサギ、マウスを用いて検討したが、それらの実験方法については、実験成績の各項において記す。

ED 50 の算出:

Litchfield & Wilcoxon (1949) の方法により 95% 信頼限界とともに算出した。有意差検定は student t-test に依った。

使用薬物:

suriclone, diazepam, nitrazepam はいずれも水に難溶なため、0.5% CMC 懸濁液として経口投与したが、一部の実験では腹腔内投与を行なった。なお suriclone はロース・プーラン社(株)より提供された。

実験成績

1. 一般症状

1) マウス

1 群 6~10 匹のマウスに suriclone の各量を経口投与し、6 時間後までと 24 時間後の一般症状の変化を観察した。

1~5 mg/kg 応用群では 15 分頃までは対照の正常マウスと同様に変化はみられないが、その後自発運動がやや減少し、30 分頃には眼を閉じてうづくまるものが増えるが、とくに筋弛緩作用は認められず、およそ 3 時間後には元に回復した。

10 mg/kg 以上の応用ではよく動きまわり、ときに腹部を床につけてケージ内を盛んに動き廻ったり、敷わらの中にもぐり込んだり、また一斉に歩きまわるなど興奮と鎮静の入り混った状態を示したが、10 mg/kg 応用群では 30 分頃から鎮静状態となりおよそ 3 時間後まで続いた。

100 mg/kg 群では 90 分頃まで盛んに動きまわる

が、その後はほとんど動かなくなるが強い鎮静状態とならないで、また筋弛緩も認められない。

200, 300 mg/kg 応用群では 30~60 分頃にかけてケージ内を一斉に走りまわったり、忙しく動きまわり、正常対照群より自発運動はむしろ活発である。90 分後には次第に鎮静状態に移行するが、なお時々動き廻るものもある。その後ケージ内で個々にうづくまった鎮静状態がおよそ 3 時間位持続し、眼瞼下垂が約半数に認められるが、刺激を与えるとまた一斉に動き出す。この間筋弛緩はほとんど認められない。また 300 mg/kg までの応用で死亡例はなかった。

なお suriclone 20, 100, 200 mg/kg の腹腔内応用では 10~20 分頃より鎮静状態のみ認められた。

2) ラット

1 群 5 匹のラットに 1, 5 mg/kg を経口投与すると 15 分頃からおとなしくなり、ケージ内でうづくまっているが、刺激するとしばらくの間動きまわる。10 mg/kg 経口投与群でも同様に自発運動が少なくなり、鎮静状態が 30 分頃から 3 時間後まで持続し、その後回復した。

3) ウサギ

ウサギに 5, 10 mg/kg を経口投与すると 30 分頃から自発運動が少なくなり、カタレプシー様の姿勢がみられたが、数時間後には回復した。

2. 自発運動量

マウスは 1 群 6 匹、ラットは 1 群 2 匹を用い、薬物は各々 1, 5, 10, 20, 50, 100 mg/kg を経口投与した。

マウスでは図 3 に示すごとく、suriclone 1 mg/kg 投与群では著明な変化はないが、10 mg/kg 以上の投与で 30~60 分に至る間自発運動量の増加が認められ、その後自発運動量の減弱がみられるが、なお時々動きまわるものもある (図 3)。

これに対して diazepam 1~100 mg/kg 応用による自発運動量は 6 時間後まで減少が続いていたが、とくに 5 mg/kg 以上での減少が著明であった (図 4)。

なおラットの自発運動量に対しては suriclone, diazepam の両薬とも応用直後から 30~60 分に至る間の自発運動量の増加は認められず、軽度の運動量減少と、ときに動き廻るものがみられたが、一般に大量応用例で軽度の自発運動量の増加傾向がみられた。

3. 抗けいれん作用

1) 最大電撃けいれん

1 群 10 匹以上のマウスを用い最大電撃けいれんに対する各薬物の抗けいれん効果を検討した。

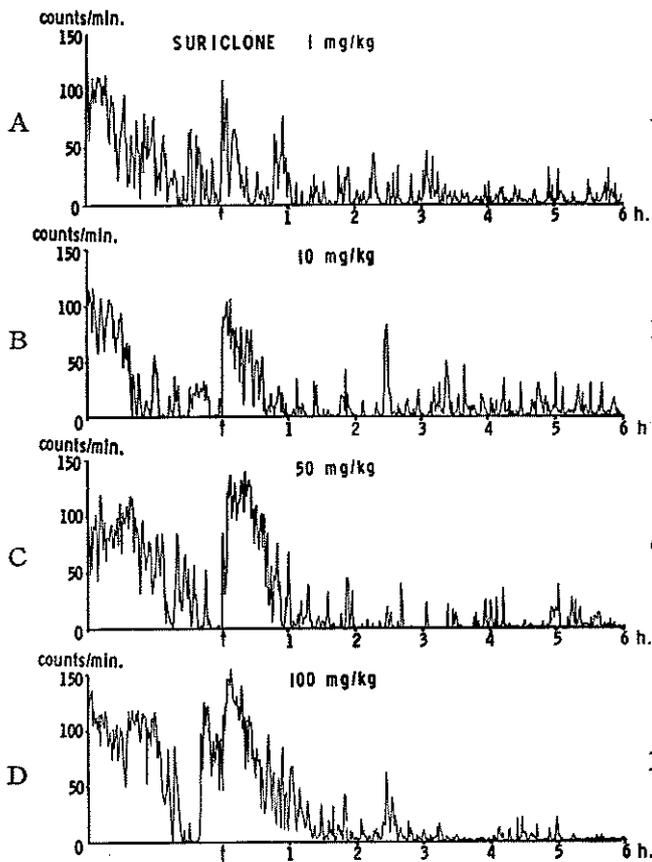


図 3. マウスの自発運動量に及ぼす suriclone の影響

- A : suriclone 1 mg/kg 経口投与,
 B : " 10 mg/kg " ,
 C : " 50 mg/kg " ,
 D : " 100 mg/kg " .

縦軸は毎分のカウント数, 横軸は時間
 (図 4 も同じ).

suriclone 100, 200, 300 mg/kg の経口投与では電撃けいれんによる強直性伸展けいれん (tonic extensor, TE) の消失作用は 200 mg/kg 投与群の 20 例中 1 例に認められただけであったが, TE の持続は対照群の約 16 秒に対して 100 mg/kg 投与群で 13 秒, 200, 300 mg/kg でそれぞれ 9.3, 9.4 秒と短縮した.

対照の diazepam および nitrazepam では TE 消失の ED₅₀ はそれぞれ 32 (28-37) mg/kg, 46 (40-53) mg/kg と計算された.

このように suriclone の経口投与ではほとんど TE 消失作用を示さなかったため, 次に腹腔内注射による作用を検討したが, 結果は表 1 に示すごとく 300 mg/kg 以上で半数近くに TE の消失が認められ, その ED₅₀=325 (275-385) mg/kg と計算され, diaze-

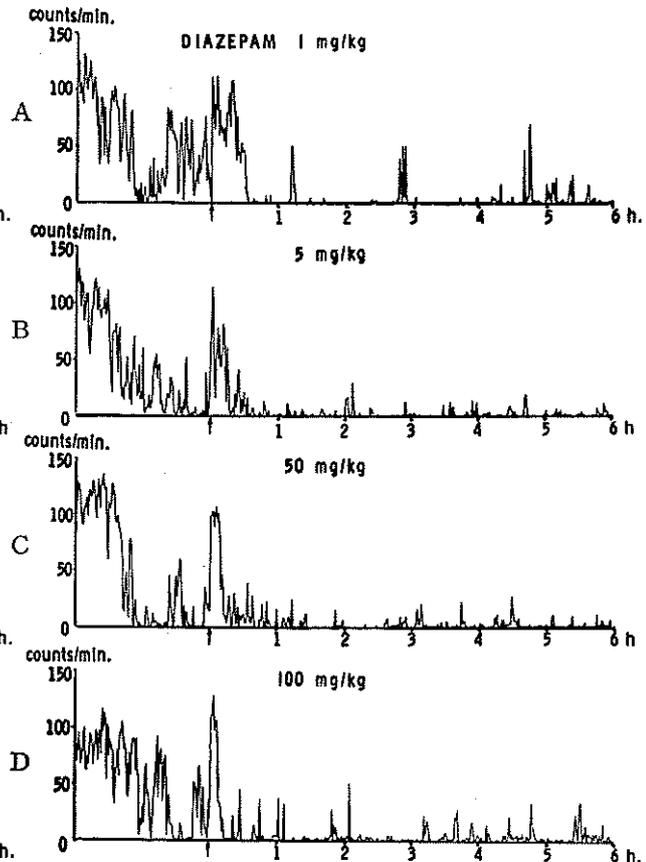


図 4. マウスの自発運動量に及ぼす diazepam の影響

- A : diazepam 1 mg/kg 経口投与,
 B : " 5 mg/kg " ,
 C : " 50 mg/kg " ,
 D : " 100 mg/kg " .

pam では 28.0 (24.1-32.5) mg/kg であった.

2) 薬物けいれん

bemegride, pentetrazol および bicuculline をそれぞれ 1 群 10~20 匹のマウスの背部皮下に注射すると 5~15 分後に最小けいれん (minimal full seizure, MF) をおこし, ときにくり返したり続いて飛び上ったり (jumping), ビーカー内を動きまわったり, もがく, などの興奮状態を示し, 短時間の間代性けいれん (clonic convulsion, CL) をおこすものもあるが, 7~50 分後までに強直性屈曲けいれん (tonic flexor, TF) から強直性伸展けいれん (tonic extensor, TE) をおこしてほぼ全例死亡する. このけいれん経過は bicuculline が他の 2 薬に比べてやや早い, このようなけいれんに対し, MF 以上のけ

表 1. 最大電撃けいれん法および薬物けいれん法に及ぼす suriclone の影響

薬 物	投与法	ED 50 (95 % 信頼 限界) mg/kg			
		最大電撃 けいれん	bemegrade 38 mg/kg s.c.	pentetrazol 95 mg/kg s.c.	bicuculline 2.5 mg/kg s.c.
diazepam	腹腔内	28 (24.1-32.5)			
	経 口	32 (28.0-37.0)	1.2 (0.9-1.7)	0.48 (0.3-0.6)	1.3 (0.9-2.0)
suriclone	腹腔内	325 (275-385)			
	経 口	>500	4.8 (3.8-6.0)	4.8 (3.4-6.8)	3.8 (2.8-5.2)

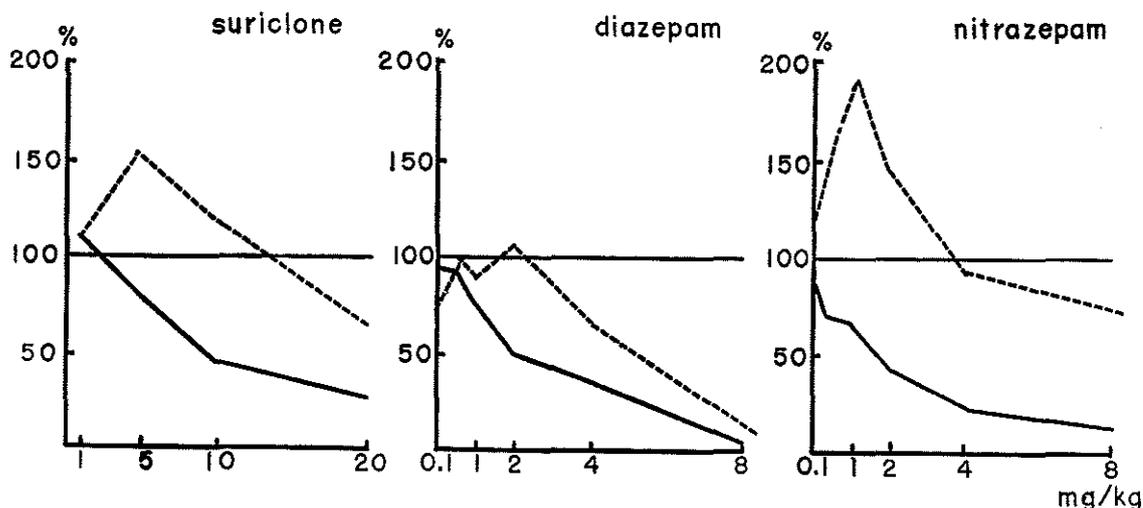


図 5. ラットの階段試験に及ぼす suriclone と対照薬の影響

実線：立ち上り回数，

点線：階段を昇る回数．

縦軸は反応率 (%), 横軸は薬用量でいずれも腹腔内注射．

いれん消失を指標として各薬物の効果をしらべた。

結果は表 1 に示すごとく suriclone の抗けいれん作用は diazepam に比べて弱く, bicuculline および bemegrade けいれんで 1/3 ~ 1/4, pentetrazol けいれんで 1/10 程度の抗けいれん作用を示した。

4. 階段試験 (staircase test)

抗不安作用の指標といわれる staircase test (Thiébot ら, 1973) に対する影響を調べた。

結果は図 5 に示すように, suriclone 投与群では階段を昇る回数は 1 ~ 10 mg/kg 腹腔内注射により 10 ~ 50 % の増加を示し, 20 mg/kg 応用群では 30 % の減少を示した。一方立ち上り回数は 1 mg/kg で軽度増加していたが 5 ~ 20 mg/kg 群では用量増加に伴って減少した。

これに対し diazepam は階段を昇る回数は 1 mg/kg までの用量では不変または減少を示し, 2 mg/kg でわずかな増加, 4, 8 mg/kg 応用群では著明な減少を示し, 一方立ち上り回数では 1 ~ 8 mg/kg 応用群で用量増加につれて著明な減少を示した。

また nitrazepam は 0.1 ~ 1 mg/kg までの応用では階段を昇る回数は著明な増加を示し, 対照の 2 倍にも達するが, 2 mg/kg 以上では増加率は減少して行き, 4, 8 mg/kg では対照より低下した。一方立ち上り回数は用量増加に比例して著明な減少を示した (図 5)。

5. 脳波作用

1) 自発脳波

suriclone 5 mg/kg を慢性電極植込みウサギ 3 例

に経口投与すると、30～60分頃にかけて深部脳波はわずかに徐波成分が多くなるが、皮質脳波にはほとんど影響は認められなかった。10 mg/kg を経口投与した2例では数分後より全誘導に徐波成分が多くなるが、2時間頃から回復に向い、4時間後にはほぼ元に回復した(図6)。50 mg/kg を投与した例でも10 mg/kg 応用とほぼ同様の変化がみられたが、4時間後にはほぼ回復した。

2) 中脳網様体刺激による覚醒反応

中脳網様体上行賦活系を100 Hz, 1 msec, 0.5-2.0 V の矩形波で刺激すると、皮質には低振幅の非同期化(desynchronization) がみられる。

これに対し、suriclone 10 および 20 mg/kg を経口投与した各3例では、10分から3時間後に至るまで

全く影響が認められなかった。

3) 視床正中核刺激による漸増反応

視床汎投射系(diffuse thalamic projecting system) に対する影響を調べるため、視床正中核(N. centralis medialis) を6～8 Hz の低周波で5-7秒間刺激すると、皮質に漸増反応(recruiting response) の出現が見られる。

これに対し suriclone 10～20 mg/kg を経口投与したものが4例あるが、4時間後に至るまで全く影響が認められなかった。

4) 海馬後放電

背側海馬を100 Hz, 1 msec, 0.5-4 V の矩形波で5-7秒間刺激すると、海馬誘導に spike & wave など種々の形の特有な海馬発作性放電が出現し、他の誘導にも波及する。

suriclone 5 mg/kg を腹腔内投与した1例は0.75 V で刺激したが、15～90分にかけて2倍程度の後放電の延長がみられ、その後120～150分には回復した。同様に10 および 20 mg/kg 腹腔内投与した3例は3時間後に至るまで後放電の持続および閾値には全く影響がみられなかった。

なお10 mg/kg 経口投与した3例でも15分から4時間後まで後放電の持続および閾値には全く影響がみられなかった。

6. 耐性実験

suriclone の反覆投与による耐性発現の有無を検討するために、pentetrazol けいれんに対する抗けいれん作用、自発運動量の変化、体重増加の推移などを指標として実験を行なった。

なお薬物投与量は、予備実験によるラットの pentetrazol けいれんに対する ED₅₀ のほぼ2倍量に当る suriclone 5 mg/kg と diazepam 2 mg/kg を用い、毎日1回午前9時半～10時の間に経口投与した。

1) 抗けいれん作用

薬物の反覆投与10日目、20日目、30日目のそれぞれ投与90分後に pentetrazol 70 mg/kg を皮下注射してけいれんの発現状態を調べたが、表2に示すごとく両薬とも30日目に至るまで抗けいれん作用がほぼ同じように認められたが、diazepam よりも suriclone の方がやや強く現われた。なお薬物投与終了10日目(通算40日目)には対照群とほぼ同様に大部分のラットにけいれんの発現が認められた。

2) 自発運動量

薬物反覆投与10日目、20日目、30日目および投与終了後10日目(通算40日目)に1群2匹のラットを

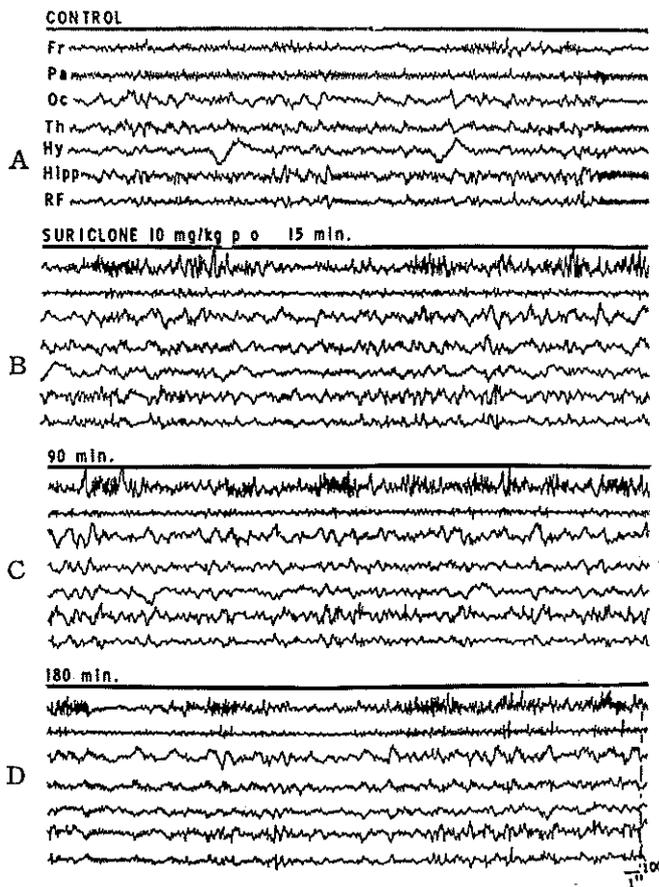


図6. ウサギ自発脳波に及ぼす suriclone の影響

A: 対照,

B: suriclone 10 mg/kg 経口投与15分後,

C: 90分後,

D: 180分後.

脳波は上から前頭、側頭、後頭部、視床、視床下部、海馬、中脳網様体からの誘導.

用いて Animex activity meter による自発運動量の測定を6時間にわたって行なったが、それぞれのパターンの間にはほとんど変化が認められず、耐性の発現は認められなかった。

3) 体重の推移

suriclone および diazepam 反覆投与群の体重増加は、0.5% CMC 投与の対照群とはほぼ同様の推移を示し、ことに28日目頃からは両薬物投与群の方が対照群より軽度ながら体重増加の傾向を示した(図7)。

表 2. ラットの耐性実験における pentetrazol けいれんに及ぼす suriclone の影響

薬物と用量 (mg/kg)	例数	けいれん発現例				
		10	20	30	40日目	
対照 (0.5%CMC)	5	5	5	5	5	
diazepam	2	10	3	3	4	9
suriclone	5	10	1	1	1	9

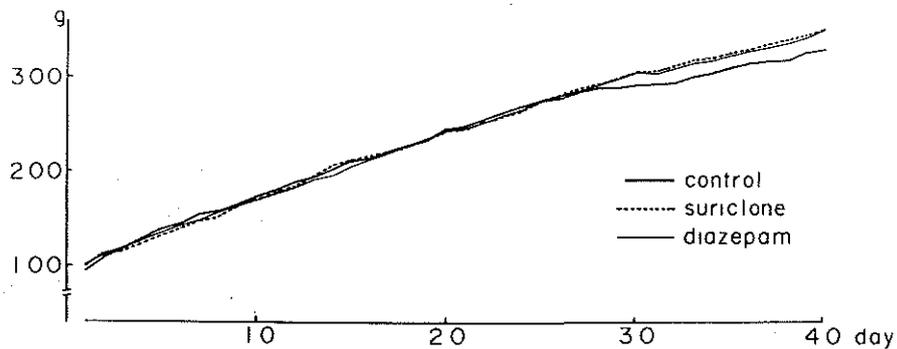


図 7. suriclone および diazepam 経口投与によるラットの体重変化
縦軸は体重 (g), 横軸は経過 (日)。

表 3. マウスの pentobarbital 睡眠時間におよぼす suriclone の影響

用 量 (mg/kg)	投与法	例数	睡眠時間 (分, 平均±S.E.)	
			開 始	持 続
対照 (0.5%CMC)	経口	17	8.8±0.6	24.5±5.9
5	経口	11	5.5±0.4**	38.8±8.4
10		11	5.5±0.2**	40.4±3.8*
5	腹腔内	11	3.8±0.2**	108.5±5.6**
10		11	3.0±0.3**	107.4±6.0**

* p<0.05, ** p<0.01

7. 相互作用

他の中枢作用薬との相互作用について各種実験法を用いて検討を行なった。

1) pentobarbital

1群11~17匹のマウスを用い、正向反射の消失を指標として pentobarbital 35 mg/kg 腹腔内投与の際の睡眠開始時間および持続時間を調べ、suriclone 併用の効果を検討した。

結果は表3に示すごとく、経口投与よりも腹腔内注射の際に睡眠作用が強く現われているが、睡眠開始時間は両投与方法とも suriclone 5 および 10 mg/kg により有意 (p<0.01) に早くなった。一方睡眠持続時間は 10 mg/kg 経口投与群と 5 および 10 mg/kg 腹腔内注射群で、それぞれ有意に延長した。

2) chlorpromazine

懸垂試験 (traction test) と回転棒試験 (rotarod test) により chlorpromazine と suriclone 併用の効果について検討した。

懸垂試験は Courvoisier ら (1957) の方法に従い、水平に張った直径 1.5 mm の針金にマウスを前肢だけ

で懸垂させ、10秒以内に少なくとも1側の後肢を針金にかけた場合を正常とし、3回試行する。それ以外は後肢をかけないがぶら下ったままの状態と、把握ができなくて落下するものに分けて観察記録した。

また回転棒試験は毎分16回転する直径3cmの棒(rotarod)にマウスをのせ、落下するまでの時間を計測した。この試験についてもマウスはあらかじめ3回の試行により3分以上落下しないものを選別して用いた。

結果は表4にまとめたが、各薬物の単独応用の際、懸垂試験では suriclone 2 mg/kg では落下例はなく、5, 10 mg/kg で各1例落下した程度でほとんど作用は認められなかったが、diazepam 5 mg/kg 応用群で半数が落下した。また回転棒試験は薬物応用の各群とも用量に応じて落下例が認められたが、作用はそれ

ほど強くない。

chlorpromazine 1 mg/kg との併用で diazepam では懸垂試験で、suriclone では回転棒試験でやや落下例が増加しており、軽度の作用増強といえる。

3) 抗てんかん薬

抗てんかん薬の代表的薬物である phenobarbital、および phenytoin と suriclone の併用効果について、最大電撃けいれんの際の TE 消失を指標として検討した。なお phenobarbital および phenytoin は TE 消失の ED 50 の 1/2 量に当る 15 mg/kg および 7 mg/kg をそれぞれ皮下注射し、suriclone の経口投与と最大作用時を合わせて (phenobarbital 1~1.5 時間、phenytoin 3~4 時間、suriclone 1.5~2 時間) 実験を行なった。

結果は表5に示すごとく、phenobarbital との併用では ED 50=8.4 (6.6-10.7) mg/kg となり phenytoin との併用でも 7.5 (6.6-8.5) mg/kg と計算され、表1に示す suriclone の最大電撃けいれん抑制の ED 50 値に比べて約4倍以上強い抗けいれん作用を示した。また diazepam との併用でも同様に TE 消失の効果が増強した。

4) imipramine

代表的な抗うつ薬である imipramine との併用効果について、最大電撃けいれんの際の TE 消失を指標として検討した。

各薬物の最大作用時間に合わせ、imipramine の最大電撃けいれんの TE 消失の ED 50 の 1/2 量に当る 12.5 mg/kg を皮下注射し、40~50 分後に電撃けいれんを行なうと、suriclone、diazepam の両薬物とも著明な抗けいれん作用を示し、その ED 50 はそれぞれ経口投与により 5.6 mg/kg、7.5 mg/kg となった (表5)。なお腹腔内注射では 1.35 mg/kg、5.9 mg/kg と計算された。

5) pentazocine

表4. マウスの懸垂試験および回転棒試験に及ぼす chlorpromazine と suriclone 併用の効果

薬物と用量 (mg/kg)	例数	落下例数		
		懸垂試験	回転棒試験	
chlorpromazine	1	15	0	3 (20%)
	2	10	0	7 (70)
diazepam	2	10	1	6 (60)
	5	10	5	7 (70)
suriclone	2	10	0	2 (20)
	5	11	1	5 (45)
	10	10	1	6 (60)
chlorpromazine 1 + diazepam	2	10	5	7 (70)
suriclone	2	10	1	6 (60)

表5. マウスの最大電撃けいれん法に及ぼす抗てんかん薬および imipramine と suriclone 併用の効果

薬物	ED 50 (95% 信頼限界) mg/kg			
	単独	phenobarbital 15 mg/kg s.c.	phenytoin 7 mg/kg s.c.	imipramine 12.5 mg/kg s.c.
diazepam	32 (28-37)	3.7 (2.8-5.0)	10.5 (8.0-13.9)	7.5 (5.7-9.9)
suriclone	>500	8.4 (6.6-10.7)	7.5 (6.6-8.5)	5.6 (4.3-7.3)

鎮痛薬である pentazocine と suriclone の相互作用について、phenylquinone による stretching 法 (Siegmond ら, 1957) と Haffner 法 (圧刺激法) により検討した。

stretching 法では suriclone および diazepam の各量の経口投与 60 分後に pentazocine 10 mg/kg を皮下注射し、さらに 30 分後に phenylquinone 4 mg/kg (0.02% 液 20 ml/kg) を腹腔内に注射し、その直後から 15 分間に出現する stretching 姿勢 (後肢および腹部を連動して伸展する特異な姿勢) の発現率を調べ、対照と比較検討した。

また Haffner 法では実中研型の圧刺激装置を用い、尾根部に水圧刺激を加えた際の、仮性疼痛反射 (head turning, biting, vocalization) の閾値を指標とし、それに対する各薬物の鎮痛効果を調べた。

結果は表 6 に示すごとく、pentazocine 10 mg/kg の鎮痛効果に対し pentazocine と diazepam 5 mg/kg 併用の Haffner 法で有意 ($p < 0.05$) に鎮痛効果が認められたほかはいずれも影響は認められなかった。

6) aspirin

下熱鎮痛薬である aspirin と suriclone との相互

作用について、マウスの体温変化を指標として検討した。

すなわち 1 群 10 匹のマウスを用い、薬物投与後の直腸温をサーミスター温度計で経時的に測定した。なお体温測定は毎日午前 10 時に開始し、室温もほぼ一定 (20-23 °C) に調整した。

結果は図 8 に示すとおりで、suriclone, diazepam の両者とも aspirin との併用による体温の変動は ± 1 °C の範囲内に留まり、有意の差は認められなかった。

7) 血圧に変化を及ぼす薬物

成熟ウサギを用い、降圧剤として α -methyl DOPA, 昇圧剤として ethylphenylephrine を用い、suriclone との併用効果を調べた。なお血圧は総頸動脈に挿入したカニューレから水銀マンオメーターに導く方法で煤紙上に描記させた。

α -methyl DOPA 200 mg/kg 腹腔内注射による長い血圧下降作用 (-15~20 mmHg) に対しても、ethylphenylephrine 0.2 mg/kg 静注による短時間の血圧上昇作用 (+30~50 mmHg) に対しても、suriclone 10 mg/kg の経口投与では全く影響を及ぼさなかった。

表 6. pentazocine の鎮痛作用に対する suriclone 併用の効果

薬物と用量 (mg/kg)	例数	Haffner 法	phenylquinone 法
		平均閾値 ± S.E.	stretching 発現率
対 照 (pentazocine)	5	10	40%
	10	10	159.1 ± 27.5
diazepam	2	10	90
	5	10	86.5 ± 7.0
suriclone	5	10	80
	10	10	77.6 ± 7.3
pentazocine + diazepam	10		
	2	10	50
	5	10	83.6 ± 5.0*
pentazocine + suriclone	10		
	5	10	40
	10	10	109.3 ± 10.2

* $p < 0.05$

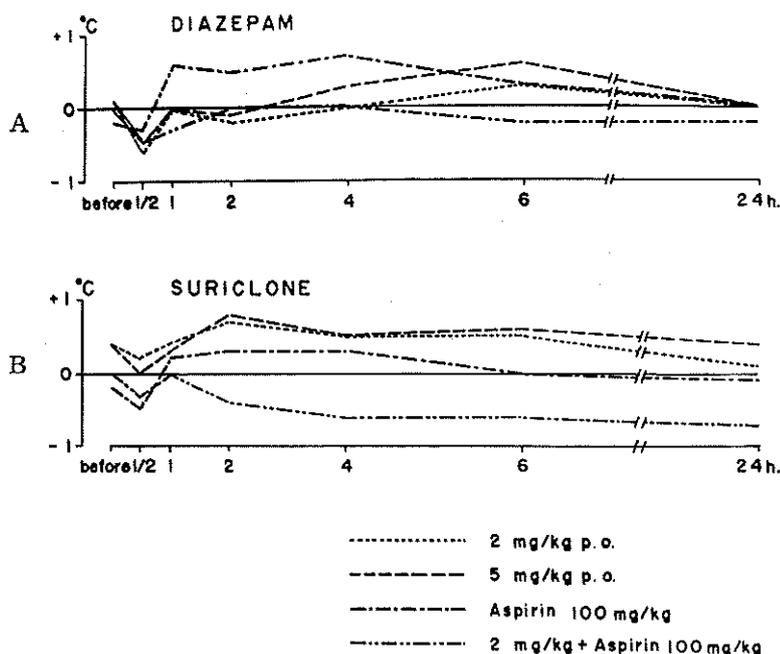


図 8. マウス直腸温に及ぼす suriclone の影響

A : diazepam 2, 5 mg/kg 経口投与および aspirin との併用,

B : suriclone 2, 5 mg/kg 経口投与および aspirin との併用.

縦軸は体温 (°C, 対照群の平均体温 0 °C との差を示す), 横軸は時間.

考察および結論

今回の実験においては、さきに行なった同族化合物である zopiclone の薬理作用の検討 (田辺ら, 1983) と同様, suriclone についての各種中枢作用, 耐性発現の有無, 他の中枢作用薬との相互作用などについて検索を加えた.

まずその中枢作用についての検討では, 自発運動量の軽度減少を認めたが, その作用は diazepam より弱く, zopiclone とほぼ同程度であったが, 一般に大量投与群で軽度の自発運動量の増加傾向がみられたことは zopiclone の場合と同様であり, diazepam とはやや異なる点である.

また抗けいれん作用の実験では, 最大電撃けいれんに対する抑制作用は他の benzodiazepine 化合物の場合と同じく極めて弱いものであったが, bemegride, pentetrazol, bicuculline などの薬物けいれんに対する抑制は diazepam よりはかなり弱いものの, さきの zopiclone に比べるとある程度強く (田辺ら, 1983), このことは動物における pentetrazol けいれんに対する拮抗作用の強さがヒトにおける抗不安作用の強さと相関するという Zbinden ら (1967) の考え方からみると, zopiclone に比べて臨床的な抗不安作

用がより強いことが期待される.

また抗不安薬の動物における簡単な screening method といわれている staircase test において, 立ち上り回数と階段を昇る回数の分離状態を示した図形からみると (君島ら, 1980), zopiclone のそれよりむしろ nitrazepam その他の benzodiazepine 化合物の場合と似ており, この点でも本薬が抗不安作用を持つ可能性を示しているといえよう.

慢性植込み電極ウサギを用いた脳波実験では, 自発脳波に軽度の徐波化を来たすほかは, 脳内各部位における脳波賦活作用 (中脳網様体刺激による覚醒反応, 漸増反応, 海馬後放電など) にはほとんど影響を与えず, その脳波作用はむしろやや弱いものといえる.

その他耐性実験では, 30 日の反復経口投与を行ない, その間の自発運動量の変化や pentetrazol けいれんに対する抑制効果について検討したが, 10 日目, 20 日目, 30 日目でそれぞれ変化が認められず, 耐性の発現はないものと考えられた.

さらに, 各種中枢作用薬との併用による相互作用の検討では, pentobarbital の睡眠持続時間を有意に延長したが, chlorpromazine や pentazocine の作用には影響がなく, aspirin の体温下降にもほとんど影響を及ぼさず, また血圧に変化を起こす α -methyl

DOPA や ethylphenylephrine との併用でも、それぞれの薬物の作用に対する本質的な影響は認められなかった。

また最大電撃けいれん法を用いた phenobarbital, phenytoin や imipramine との併用実験では、このけいれんに対しては極めて弱い抗けいれん作用しか認められなかった suriclone が、それぞれの薬物との併用で抗けいれん作用の著明な効果増強を示したことは、さきにも述べたごとく、本薬の抗不安薬としての効用を裏付けるものかも知れない。

以上のように、suriclone は同族の zopiclone と同様 benzodiazepine 化合物と類似の薬理作用を有する minor tranquilizer と考えられるが、その作用強度は抗けいれん作用などから考えると diazepam の約 1/3 以下と思われるが、本実験の結果のほか作用の長い抗 conflict 作用 (植木, 私信による, 1983) や Lapierre ら (1983) の結果を考え合わせると、本薬は抗不安薬としての特徴が目立つ minor tranquilizer と考えられ、その臨床効果が期待される場所である。

また 30 日間連続投与の結果からは、耐性の生じ難い薬物であることが明らかとなり、さらに他の中枢作用薬との併用による相互作用の検討からも、臨床応用に当たってとくに不都合な作用の発現はないものと考えられる。

文 献

- 1) Bardone, M. C., Ducrot, R., Garret, C. and Julou, L. (1978). Benzodiazepine-like central effects of R. P. 27267, a dihydro-7-oxo-5H-pyrrolo 3, 4-b pyrazine derivative. 7th International Congress of Pharmacology (Paris, July), 741. abstract No. 2319, Pergamon Press, London.
- 2) Courvoisier, S., Ducrot, R. and Julou, I. (1957). Psychotropic drugs. Garattini, S. and Ghetti, V. (ed.) pp. 373-391, Elsevier, Amsterdam.
- 3) Gangloff, H. and Monnier, M. (1957). The action of anticonvulsant drugs tested by electrical stimulation of the cortex, diencephalon and rhiencephalon in the unanesthetized rabbit. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **9**, 43-58.
- 4) Haffner, F. (1929). *Experimentelle Prüfungschmerzstellender Mittel*. *Dtsch Med Wochenschr* **55**, 731-733.
- 5) Julou, L. (1981). Pharmacological and toxicological studies on zopiclone. In *Symposium on Zopiclone*, 9-25, Tokyo.
- 6) 君島健次郎, 祝部大輔 (1980). Staircase test に対する各種向精神薬の影響. *精神神経薬理シンポジウム* **6**, 27-34.
- 7) Lapierre, Y. D. and Oyewumi, K. L. (1983). Suriclone, a new anxiolytic drug. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **7**, 805-807.
- 8) Litchfield, J. T. and Wilcoxon, F. (1949). Simplified method of evaluation dose-effect experiments. *J Pharmacol Exp Ther* **96**, 99-113.
- 9) Sawyer, C. H., Everett, J. W. and Green, J. D. (1954). The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates. *J Comp Neurol* **101**, 801-824.
- 10) Siegmund, E., Cadmus, R. and Lu, G. (1957). A method for evaluating both non-narcotic and narcotic analgesics. *Proc Soc Exp Biol Med* **95**, 729-731.
- 11) 田辺恭子, 木下ゆか子, 徳吉公司, 祝部大輔, 柳野和雄, 加藤明孝, 君島健次郎 (1983) Zopiclone の中枢作用. *米子医学雑誌* **34**, 285-295.
- 12) Thiébot, M. H., Soubrié, P., Simon, P. et Boissier, J. R. (1973). Dissociation de deux composantes du comportement chez le rat sous l'effet de psychotropes, application à l'étude des anxiolytiques. *Psychopharmacologia* **31**, 77-90.
- 13) Woodbury, L. A. and Davenport, V. D. (1952). Design and use of a new electroshock seizure apparatus, and analysis of factors altering seizure threshold and pattern. *Arch Int Pharmacodyn Ther* **92**, 97-107.
- 14) Zbinden, G. and Randall, L. O. (1967). Pharmacology of benzodiazepines: Laboratory and clinical correlations. in *Advances in Pharmacology* Vol. 5, Garattini, S. and Shore, P. A. (ed.) pp. 213-291. Academic Press. N.Y. and London.